



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 199 08 763 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁷:
C 07 D 417/06
C 07 D 493/04
C 07 D 405/04
A 61 K 31/425

②1 Aktenzeichen: 199 08 763.6
②2 Anmeldetag: 18. 2. 1999
④3 Offenlegungstag: 24. 8. 2000

DE 199 08 763 A 1

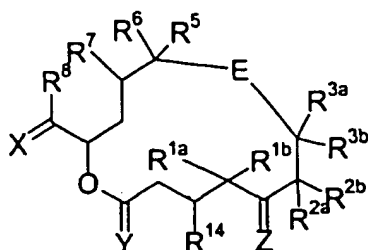
⑦1 Anmelder:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

⑦2 Erfinder:
Klar, Ulrich, Dr., 13503 Berlin, DE; Schwede,
Wolfgang, Dr., 13467 Berlin, DE; Buchmann, Bernd,
Dr., 16540 Hohen Neuendorf, DE; Skuballa, Werner,
Dr., 13465 Berlin, DE; Schirner, Michael, Dr., 13156
Berlin, DE; Grimm, Michael, Dr., 12105 Berlin, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤4 Neue Epothilon-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung und ihre pharmazeutische Verwendung

⑤7 Die vorliegende Erfindung betrifft die neuen Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,



I,

worin
die Substituenten Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, E, R⁵,
R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁴ und X die in der Beschreibung näher ange-
gebenen Bedeutungen haben.

Die neuen Verbindungen interagieren mit Tubulin, indem
sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren. Sie sind in der
Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen
und sind zur Behandlung maligner Tumoren geeignet,
beispielsweise Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-,
Lungen-, Kopf- und Nacken-Karzinome, malignes Mela-
nom, akute lymphozytäre und myelocytäre Leukämie. Au-
ßerdem sind sie zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie
zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen
(Psoriasis, Arthritis) geeignet. Zur Vermeidung unkontrollier-
ter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglich-

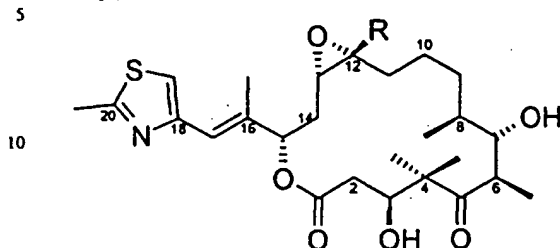
lichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich in
polymere Materialien auf- bzw. einbringen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine
oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkun-
gen in Kombination mit weiteren in der Tumorthherapie
anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet
werden.

DE 199 08 763 A 1

BEST AVAILABLE COPY

Von Höfle et al. wird die cytotoxische Wirkung der Naturstoffe Epothilon A (R = Wasserstoff) und Epothilon B (R = Methyl)



Epothilon A (R = H), Epothilon B (R=CH₃)

z. B. in Angew. Chem. 1996, 108, 1671-1673, beschrieben. Wegen der in-vitro-Selektivität gegenüber Brust- und Darmzelllinien und ihrer im Vergleich zu Taxol deutlich höheren Aktivität gegen P-Glycoprotein-bildende, multiresistente Tumormorlinen sowie ihre gegenüber Taxol verbesserten physikalischen Eigenschaften, z. B. eine um den Faktor 30 höhere Wasserlöslichkeit, ist diese neuartige Strukturklasse für die Entwicklung eines Arzneimittels zur Therapie maligner Tumoren besonders interessant.

Die Naturstoffe sind sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung nicht ausreichend stabil. Zur Beseitigung dieser Nachteile sind Modifikationen an dem Naturstoff nötig. Derartige Modifikationen sind nur auf totalsynthetischem Wege möglich und setzen Synthesestrategien voraus, die eine breite Modifikation des Naturstoffes ermöglichen. Ziel der Strukturveränderungen ist es auch, die therapeutische Breite zu erhöhen. Dies kann durch eine Verbesserung der Selektivität der Wirkung und/oder eine Erhöhung der Wirkstärke und/oder eine Reduktion unerwünschter toxischer Nebenwirkungen, wie sie in Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998, 95, 9642-9647 beschrieben sind, erfolgen.

Die Totalsynthese von Epothilon A ist von Schinzer et al. in Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482 und in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 5, S. 543-544) beschrieben.

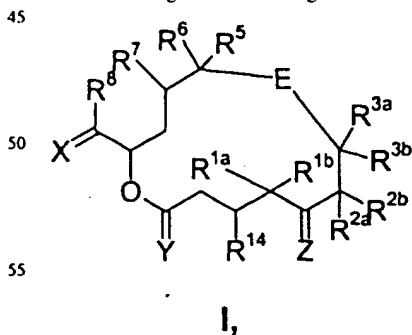
Epothilon-Derivate wurden bereits von Höfle et al. in der WO 97/19086 beschrieben. Diese Derivate wurden ausgehend vom natürlichen Epothilon A oder B hergestellt.

Eine weitere Synthese von Epothilon und Epothilonderivaten wurde von Nicolaou et al. in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 1/2, S. 170-172 beschrieben. Die Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga wurde in Nature, Vol. 387, 1997, S. 268-272, die Synthese von Epothilon A und seinen Derivaten in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7960-7973 sowie die Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7974-7991 ebenfalls von Nicolaou et al. beschrieben.

Ebenfalls Nicolaou et al. beschreiben in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 19, S. 2181-2187 die Herstellung von Epothilon A-Analoga mittels kombinatorischer Festphasensynthese. Auch einige Epothilon B-Analoga sind dort beschrieben.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, neue Epothilon-Derivate zur Verfügung zu stellen, die sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung ausreichend stabil sind und die hinsichtlich ihrer therapeutischen Breite, ihrer Selektivität der Wirkung und/oder unerwünschter toxischer Nebenwirkungen und/oder ihrer Wirkstärke den natürlichen Derivaten überlegen sind.

Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,

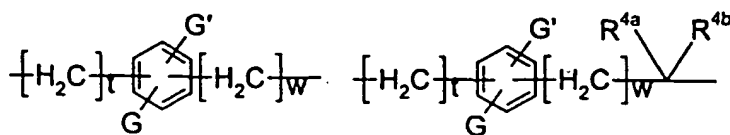


worin

R^{1a}, R^{1b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe mit m = 1, 2, 3, 4 oder 5, eine -(CH₂)-O-(CH₂)-Gruppe,

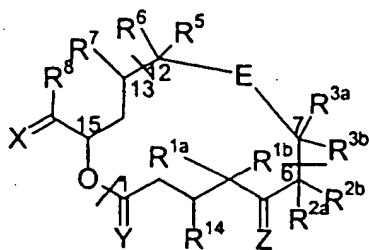
R^{2a}, R^{2b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_n-Gruppe mit n = 2, 3, 4 oder 5,

E eine Gruppe



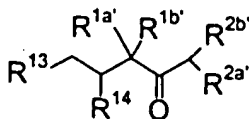
t 0, 1 oder 2,
 w 0, 1 oder 2,
 G, G' gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, -CN, R²⁴, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen, OR²⁴,
 CO₂R²⁴, N₃, NO₂, NR^{24a}R^{24b},
 R^{24a}, R^{24b} gleich oder verschieden sind und R²⁴ oder gemeinsam eine -(CH₂)_e-Gruppe mit e = 4, 5 oder 6,
 R²⁴ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,
 R^{3a} Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,
 R¹⁴ Wasserstoff, OR^{14a}, Hal,
 R^{3b} OPG¹⁴ oder
 R^{3b}, R^{4a} gemeinsam eine Bindung,
 R^{4a}, R^{4b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,
 R⁵ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, (CH₂)_s-A
 wobei s für 1, 2, 3 oder 4,
 A für OR²² oder Hal,
 R²² für Wasserstoff oder PG¹⁴ stehen,
 R⁶, R⁷ je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom,
 R⁹ Wasserstoff, Fluor, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, Cy-C₂₀-Aralkyl, die alle substituiert sein können,
 X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR²³, eine C₂-C₁₀-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR⁹ oder eine Gruppierung CR¹⁰R¹¹,
 wobei
 R²³ für einen C₁-C₂₀-Alkylrest,
 R⁹ für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG³,
 R¹⁰, R¹¹ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C₁-C₂₀-Alkyl-, Aryl-, C₇-C₂₀-Aralkylrest oder R¹⁰ und R¹¹ zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring stehen,
 Y ein Sauerstoffatom oder zwei Wasserstoffatome,
 Z ein Sauerstoffatom oder H/OR¹²,
 wobei
 R¹² Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG² ist,
 bedeuten.

Die Darstellung der neuen Epothilon-Derivate basiert auf der Verknüpfung dreier Teilfragmente A, B und C. Die Schnittstellen liegen wie in der allgemeinen Formel I angedeutet.



I,

A bedeutet ein C₁-C₆-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



A,

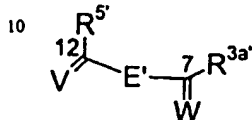
worin

R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} und R^{2b} die bereits für R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} und R^{2b} genannten Bedeutungen haben und
 R¹³ CH₂OR^{13a}, CH₂-Hal, CH₂O, CO₂R^{13b}, COHal,
 R¹⁴ Wasserstoff, OR^{14a}, Hal, OSO₂R^{14b},
 R^{13a}, R^{14a} Wasserstoff, SO₂-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)₆-Gruppe oder gemeinsam eine
 CR^{15a}R^{15b}-Gruppe,
 R^{13b}, R^{14b} Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₁-C₂₀-Aralkyl,
 R^{15a}, R^{15b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -

(CH₂)_q-Gruppe,
Hal Halogen,
o 2 bis 4,
q 3 bis 6,

- 5 einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische bedeuten sowie freie Hydroxylgruppen in R¹³ und R¹⁴ verethert oder verestert, freie Carbonylgruppen in A und R¹³ ketalisiert, in einen Enolether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen in A in deren Salze mit Basen überführt sein können.

B steht für ein C₇-C₁₂-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



15 **B**

worin

E', R^{3a} und R⁵ die bereits für E, R^{3a} und R⁵ genannten Bedeutungen haben, und

- 20 V ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR¹⁷, eine C₂-C₁₀-Alkyl- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR¹⁶,

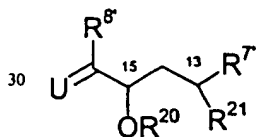
W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR¹⁹, eine C₂-C₁₀-Alkyl- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR¹⁸,

R¹⁶, R¹⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG¹

- 25 R¹⁷, R¹⁹ unabhängig voneinander C₁-C₂₀-Alkyl,

bedeuten.

C steht für ein C₁₃-C₁₆-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



C

35

worin

R⁸ die bereits in der allgemeinen Formel I für R⁸ genannte Bedeutung hat und

R⁷ ein Wasserstoffatom,

R²⁰ ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG²

- 40 R²¹ eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG³, ein Phosphoniumhalogenidrest PPh₃ + Hal (Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), ein Phosphonatrest P(O)(OQ)₂(Q = C₁-C₁₀-Alkyl oder Phenyl) oder ein Phosphinioxidrest P(O)Ph₂(Ph = Phenyl),

U ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR²³, eine C₂-C₁₀-Alkyl- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR⁹ oder eine Gruppierung CR¹⁰R¹¹,

- 45 wobei

R²³ für einen C₁-C₂₀-Alkylrest,

R⁹ für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG³,

R¹⁰, R¹¹ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C₁-C₂₀-Alkyl-, Aryl-, C₇-C₂₀-Aralkylrest oder R¹⁰ und R¹¹ zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring stehen,

- 50 bedeuten.

Als Alkylgruppen R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R¹⁷, R¹⁹, R²³ und R²⁴ sind gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit 1-20 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.

- Die Alkylgruppen R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R¹⁷, R¹⁹, R²³ und R²⁴ können perfluoriert oder substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C₁-C₄-Alkoxygruppen, C₆-C₁₂-Arylgruppen (die durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können).

Als Arylrest R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b} und R²⁴ kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie z. B. Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, Thiazolyl, die einfach oder mehrfach substituiert sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen, in Frage.

- Die Aralkylgruppen in R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b} und R²⁴ können im Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis 10 und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome enthalten. Als Aralkylreste kommen beispielsweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furfurylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl. Die Ringe können einfach oder mehrfach substituiert sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen.

Die in X in der allgemeinen Formel I enthaltenen Alkoxygruppen sollen jeweils 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Isopropoxy- und t-Butyloxygruppen bevorzugt sind.

Als Vertreter für die Schutzgruppen PG sind Alkyl- und/oder Aryl-substituiertes Silyl, C₁-C₂₀-Alkyl, C₄-C₇-Cycloalkyl, das im Ring zusätzlich ein Sauerstoffatom enthalten kann, Aryl, C₇-C₂₀-Arylalkyl, C₁-C₂₀-Acyl sowie Aryl zu nennen.

Als Alkyl-, Silyl- und Acylreste für die Schutzgruppen PG kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind aus den entsprechenden Alkyl- und Silylthern leicht abspaltbare Alkyl- bzw. Silylreste, wie beispielsweise der Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-Rest sowie Alkylsulfonyl- und Arylsulfonylreste. Als Acylreste kommen z. B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Isopropionyl, Pivalyl-, Butyryl oder Benzoyl, die mit Amino- und/oder Hydroxygruppen substituiert sein können, in Frage.

Die Acylgruppen PG^x bzw. PG^z in R⁹ und R¹² können 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl und Pivalylgruppen bevorzugt sind.

Der Index m in der aus R^{1a} und R^{1b} gebildeten Alkylengruppe steht vorzugsweise für 1, 2, 3 oder 4.

Die für V, W und X mögliche C₂-C₁₀-Alkyl- α,ω -dioxigruppe ist vorzugsweise eine Ethylenketal- oder Neopentylketalgruppe.

Die nachstehend genannten Verbindungen sind erfindungsgemäß bevorzugt:

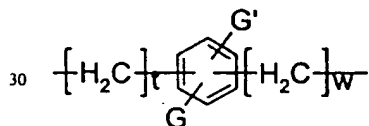
[2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-2,10,10,12,14-pentamethyl-[5-1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion
 [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
 [2S,4R,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
 [2E,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-2,10,10,12,14-pentamethyl-5-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion
 [2S,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
 [2R,4R,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
 [2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-12-ethyl-2,10,10,14-tetramethyl-5-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion
 [2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-2,12,14-trimethyl-10,10-trimethylen-5-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion
 [2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-2,10,10,12,14-pentamethyl-5-[1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion
 [2Z,5S(F),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-2,10,10,12,14-pentamethyl-5-[2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion
 [2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-12-ethyl-2,10,10,14-tetramethyl-5-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion
 [2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-2,12,14-trimethyl-10,10-trimethylen-5-[1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion
 [2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-12-ethyl-2,10,10,14-tetramethyl-5-[1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion
 [2Z,5S(F),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-2,12,14-trimethyl-10,10-trimethylen-5-[2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion
 [2Z,5S(F),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-2,10,10,12,14-pentamethyl-5-[2-(2-pyridyl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion
 [2Z,5S(F),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-12-ethyl-2,10,10,14-tetramethyl-5-[(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion
 [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-13-ethyl-2,11,11,15-tetramethyl-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
 [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,13,15-trimethyl-11,11-trimethylen-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
 [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
 [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
 [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-13-ethyl-2,11,11-trimethylen-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
 [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,13,15-trimethyl-11,11-trimethylen-6-[1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
 [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-13-ethyl-2,11,11,15-tetramethyl-6-[1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
 [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[2-(2-pyridyl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
 [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-13-ethyl-2,11,11,15-tetramethyl-6-[2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion

- [2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-13-ethyl-2,11,11,15-tetramethyl-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jeicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
- [2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,13,15-trimethyl-11,11-trimethylen-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jeicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
- 5 [2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jeicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
- [2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jeicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
- 10 [2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-13-ethyl-2,15-dimethyl-11,11-trimethylen-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jeicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
- [2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,13,15-trimethyl-11,11-trimethylen-6-[1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jeicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
- [2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-13-ethyl-2,11,11,15-tetramethyl-6-[1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jeicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
- 15 [2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,13,15-trimethyl-11,11-trimethylen-6-[2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jeicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dionIb
- [2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[2-(2-pyridyl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jeicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
- [2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-13-ethyl-2,11,11,15-tetramethyl-6-[2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jeicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
- 20 [2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-13-ethyl-2,11,11,15-tetramethyl-6-[2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jeicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion

Darstellung der Teilfragmente A

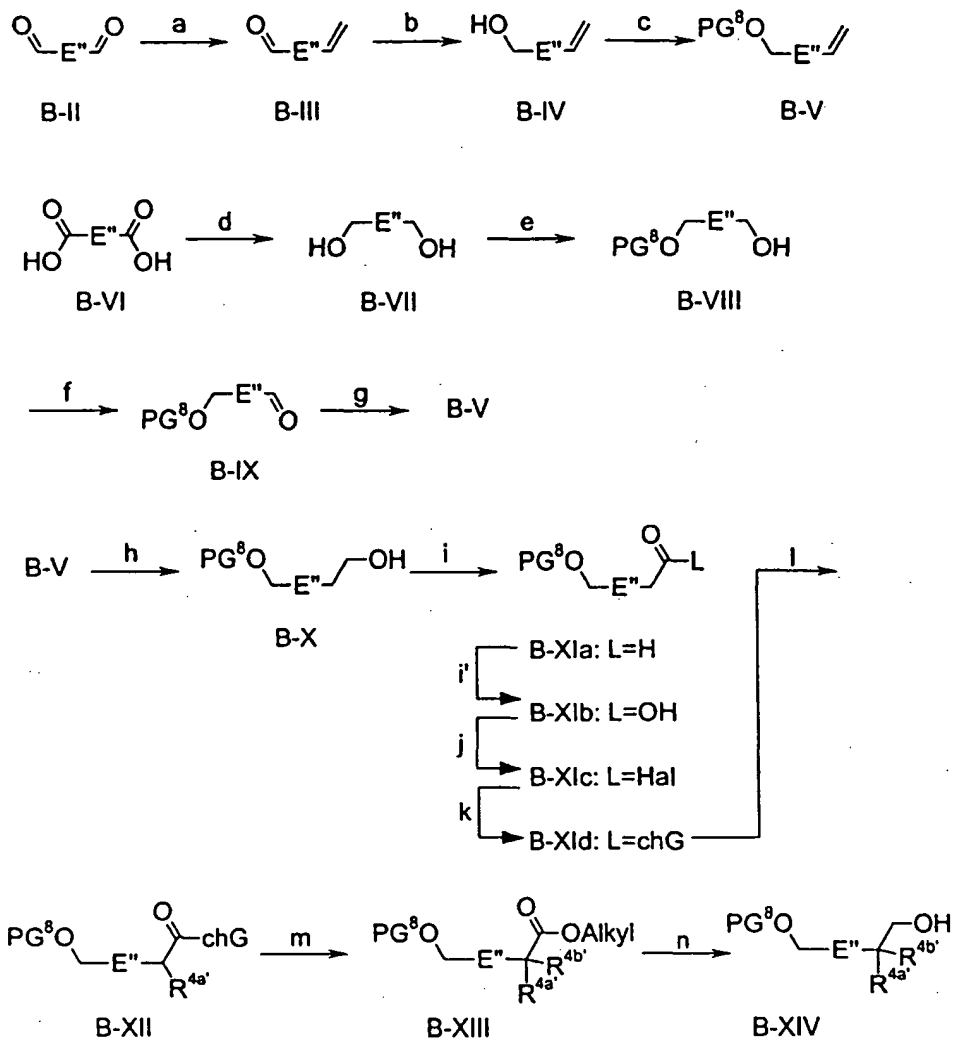
Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel A lassen sich wie in DE 197 51 200.3 beschrieben herstellen.

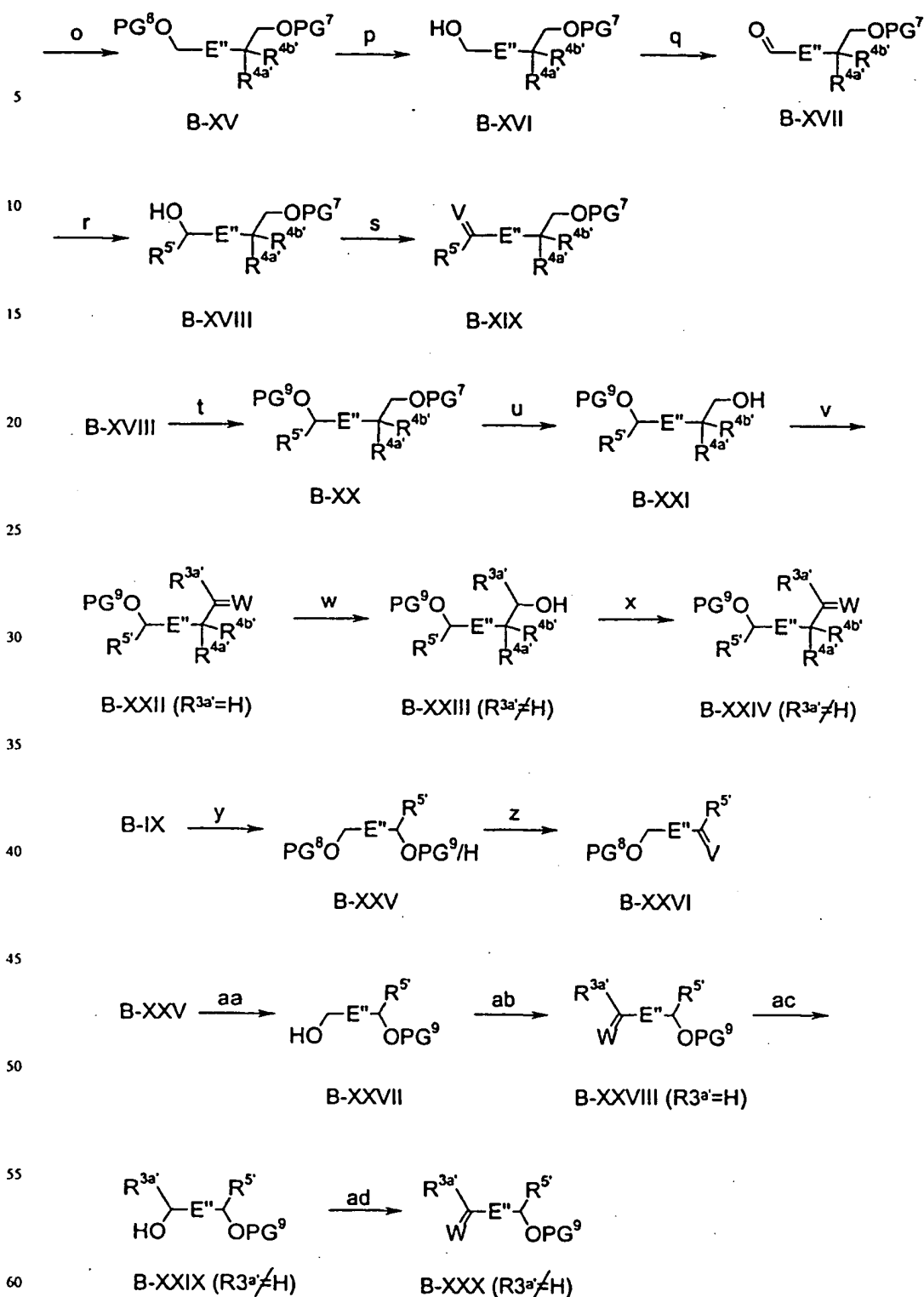
Die Darstellung der Teilfragmente B, in denen E" eine Gruppe



darstellt, erfolgt gemäß Schema 1:

Schema 1





Schritt a (B-II \Rightarrow B-III):

Die Verbindung B-II wird nach den dem Fachmann bekannten Methoden z. B. in einer Wittig- oder Willig/Horner-Reaktion oder einer analogen Variante umgesetzt. Bevorzugt ist die Willig-Reaktion unter Verwendung von Phosphoniumhalogeniden des Typs $\text{CH}_3(\text{Ph})_3 + \text{Hal}^-$, $\text{CH}_3(\text{Alkyl})_3 + \text{Hal}^-$ oder Phosphonaten des Typs $\text{CH}_3\text{P}(\text{O})(\text{OAlkyl})_2$, $\text{CH}_3\text{P}(\text{O})(\text{OLaryl})_2$ mit Ph gleich Phenyl, und Halogen in den bereits genannten Bedeutungen mit starken Basen wie z. B. n-Butyllithium, Kaliumtert.-butanolat, Natriumethanolat, Natriumhexamethyldisilazan; als Base bevorzugt ist n-Butyllithium.

Schritt b (B-III \Rightarrow B-IV):

Die Reduktion der Carbonylgruppe in B-III kann nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren durchgeführt werden. Als Reduktionsmittel kommen z. B. Natriumborhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid und komplexe Metallhydride wie z. B. Lithiumaluminiumhydrid in Frage.

Schritt c (B-IV \Rightarrow B-V):

Die Hydroxylgruppe in B-IV wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG⁸ kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen wie z. B. der Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl-, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-, Formyl-, Acetyl-, 1,1,1-Trichloroacetyl-, Propionyl-, Isopropionyl-, Pivalyl-, Butyryl- oder Benzoylrest in Frage.

Eine Übersicht befindet sich z. B. in "Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora W. Green, John Wiley and Sons).

Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter Einwirkung von Fluorid gespalten werden können, wie z. B. der Trimethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest.

Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-, der Triisopropylsilyl- und der tert.-Butyldiphenylsilyl-Rest.

Schritt d (B-VI \Rightarrow B-VII):

Die Reduktion der Säuregruppen in B-VI kann nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren durchgeführt werden. Als Reduktionsmittel kommen z. B. komplexe Metallhydride wie z. B. Lithiumaluminiumhydrid oder Borankomplexe wie z. B. der Boran-Tetrahydrofuran-Komplex in Frage.

Schritt e (B-VII \Rightarrow B-VIII):

Eine Hydroxylgruppe in B-VII wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG⁸ kommen die unter Schritt c bereits beschriebenen Schutzgruppen in Frage.

Schritt f (B-VIII \Rightarrow B-IX):

Die Oxidation des primären Alkohols in B-VIII zum Aldehyd B-IX erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Braunstein, Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z. B. unter Verwendung von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die Verwendung von Stickstoffoxiden wie z. B. N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z. B. Tetrapropylammoniumperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern sowie die mit Pyridiniumchlorochromat.

Schritt g (B-IX \Rightarrow B-V):

Der Aldehyd B-IX wird, wie unter Schritt a beschrieben, in die Methylenverbindung B-V überführt.

Schritt h (B-V \Rightarrow B-X):

An die Doppelbindung in B-V wird nach anti-Markovnikov Wasser addiert. Hierzu eignen sich die dem Fachmann bekannten Verfahren wie z. B. die Umsetzung mit Boranen, deren anschließende Oxidation zu den entsprechenden Borsäureestern und deren Verseifung. Als Borane bevorzugt sind z. B. der Boran-Tetrahydrofuran-Komplex, der Boran-Dimethylsulfid-Komplex, 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan in einem inerten Lösungsmittel wie beispielsweise Tetrahydrofuran oder Diethylether. Als Oxidationsmittel wird vorzugsweise Wasserstoffperoxid verwendet, zur Verseifung der Borester vorzugsweise Alkalihydroxide wie z. B. Natriumhydroxid.

Schritt i und i' (B-X \Rightarrow B-XIa \Rightarrow B-XIb):

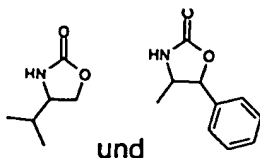
Die Oxidation des primären Alkohols in B-X über den Aldehyd B-XIa (L = H) zur Carbonsäure B-XIb (L = OH) erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren. Vorzugsweise erfolgt die Oxidation entweder in zwei Reaktionsschritten, wobei der Aldehyd B-XIa nach den unter i) beschriebenen Verfahren generiert wird, oder in einem einzigen Reaktionsschritt unter Verwendung von Chromschwefelsäure.

Schritt j (B-XIb \Rightarrow B-XIc):

Die Carbonsäure B-XIb wird nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren in ein Säurehalogenid der allgemeinen Formel B-XIc (L = Hal), vorzugsweise in das Säurechlorid überführt.

Schritt k (B-XIc \Rightarrow B-XId):

Das Säurehalogenid B-XIc kann mit einer chiralen Hilfskomponente chG-H in eine Verbindung der allgemeinen Formel B-XId nach den, dem Fachmann bekannten Methoden, überführt werden. Als chirale Hilfsgruppe chG-H eignen sich chirale, optisch rein herstellbare und wohlfeile Alkohole wie z. B. Pulegol, 2-Phenylcyclohexanol, 2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethanol, 8-Phenylmenthol oder optisch rein herstellbare und wohlfeile, reaktive NH-Gruppen enthaltende Verbindungen wie z. B. Amine, Aminosäuren, Lactame oder Oxazolidinone. Bevorzugt sind Oxazolidinone, besonders bevorzugt die Verbindungen der Formeln



Durch die Wahl des jeweiligen Antipoden wird die absolute Stereochemie am α -Carbonylkohlenstoff der Verbindung der allgemeinen Formel B-XII festgelegt. Auf diesem Wege lassen sich im Folgeschritt die Verbindungen der allgemeinen Formeln B-XII bzw. deren jeweilige Enantiomere ent-B-XII enantiomerenrein erhalten. Wird als chG-H ein achiraler Alkohol wie z. B. Ethanol eingesetzt, so erhält man im Folgeschritt die racemischen Verbindungen rac-B-XII.

Schritt l (B-XId \Rightarrow B-XII):

Die Verbindung B-XId wird durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen in das Enolat überführt und nach den, dem Fachmann bekannten Methoden mit einer

Alkylverbindung R^{4a} -LG, worin LG eine Abgangsgruppe wie beispielsweise ein Halogenatom, eine C_1 - C_{10} -Alkylsulfonylgruppe oder eine C_6 - C_{14} -Ar(alk)yl-sulfonylgruppe darstellt, alkyliert. Für R^{4a} in der Bedeutung von Fluor kommen die, dem Fachmann bekannten elektrophilen Fluorierungsreagentien in Frage. Bevorzugt verwendet wird n-Fluorbenzolsulfonimid.

5 Schritt m (B-XIII \Rightarrow B-XIV):

Die optionale Einführung eines zusätzlichen Restes R^{4b} ($R^{4b} \neq$ Wasserstoff) erfolgt wie unter Schritt l) beschrieben. chG-H in B-XIc stellt dann vorzugsweise eine achirale Verbindung dar.

Schritt n (B-XIII \Rightarrow B-XIV):

10 Wird für chG-H in B-XIc eine chirale Hilfskomponente eingesetzt, so empfiehlt sich der Austausch des chiralen durch einen achiralen Rest durch Umesterung. Hierdurch kann die chirale Hilfskomponente zurückgewonnen und erneut eingesetzt werden. Für die Umesterung kommen die, dem Fachmann bekannten Methoden in Frage. Vorzugsweise verwendet werden Titan(IV)alkoholate in entsprechenden Alkylalkoholen wie beispielsweise Titan(IV)ethylat in Ethanol.

Der Ester in B-XIII wird zum Alkohol B-XIV reduziert. Als Reduktionsmittel eignen sich die, dem Fachmann bekannten Reduktionsmittel wie z. B. Aluminiumhydride wie z. B. Lithiumaluminiumhydrid oder Diisobutylaluminiumhydrid.

15 Die Reaktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol.

Schritt o (B-XIV \Rightarrow B-XV):

Eine Hydroxylgruppe in B-XIV wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG^7 kommen die unter Schritt c bereits beschriebenen Schutzgruppen in Frage.

20 Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen gespalten werden können, wie z. B. der Methoxymethyl-, Tetrahydropyran-, Tetrahydrofuran-, t-Butyldimethylsilyl-, Trimethylsilyl-Rest. Besonders bevorzugt ist der Tetrahydropyran-Rest.

Schritt p (B-XV \Rightarrow B-XVI):

Die unter Schritt c) bzw. e) eingeführte Schutzgruppe PC^8 wird nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren vorzugsweise unter Verwendung von Fluoriden wie beispielsweise Tetraäthylammoniumfluorid gespalten.

25 Schritt q (B-XVI \Rightarrow B-XVII):

Die Oxidation des primären Alkohols in B-XVI zum Aldehyd erfolgt nach den unter Schritt f) beschriebenen Verfahren.

Schritt r (B-XVII \Rightarrow B-XVIII):

30 Die Umsetzung des Aldehyds B-XVII zu Alkoholen der allgemeinen Formel B-XVIII erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel $M-R^5$, worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und der Rest R^5 die oben genannte Bedeutung aufweist, steht. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Schritt s (B-XVIII \Rightarrow B-XIX):

35 Die Oxidation des Alkohols B-XVIII zum Keton (V in der Bedeutung von Sauerstoff) der allgemeinen Formel B-XIX erfolgt nach den unter f) genannten Verfahren. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z. B. Tetrapropylammoniumperruthenat. Die Carbonylgruppe kann gegebenenfalls nach den dem Fachmann bekannten Verfahren in ein Ketal überführt werden (V in der Bedeutung zweier Alkoxygruppen OR^{17} bzw. einer C_2 - C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxygruppe).

Schritt t (B-XVIII \Rightarrow B-XX):

40 Die Hydroxylgruppe in B-XVIII wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG^9 kommen die unter Schritt c) bereits beschriebenen Schutzgruppen in Frage.

Schritt u (B-XX \Rightarrow B-XXI):

Die unter Schritt o) eingeführte Schutzgruppe PG^7 wird nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren unter Verwendung saurer Reaktionsbedingungen gespalten.

45 Schritt v (B-XXI \Rightarrow B-XXII):

Die Oxidation des primären Alkohols in B-XXI zum Aldehyd B-XXII (R^{3a} in der Bedeutung von Wasserstoff) erfolgt nach den unter Schritt f) beschriebenen Verfahren.

Schritt w (B-XXII \Rightarrow B-XXIII):

Die optionale Umsetzung des Aldehyds B-XXII zu Alkoholen der allgemeinen Formel B-XXIII unter Einführung eines Restes R^{3a} erfolgt nach den unter Schritt r) beschriebenen Verfahren.

50 Schritt x (B-XXIII \Rightarrow B-XXIV):

Die Oxidation des Alkohols B-XXIII zur Carbonylverbindung der allgemeinen Formel B-XXIV (W in der Bedeutung von Sauerstoff) erfolgt nach den unter f) genannten Verfahren. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z. B. Tetrapropylammoniumperruthenat. Die Carbonylgruppe kann gegebenenfalls nach den dem Fachmann bekannten Verfahren in ein Ketal überführt werden (W in der Bedeutung zweier Alkoxygruppen OR^{19} bzw. einer C_2 - C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxygruppe).

Schritt y (B-IX \Rightarrow B-XXV):

Die Umsetzung des Aldehyds B-IX zu Alkoholen der allgemeinen Formel B-XXV erfolgt nach den unter r) genannten Verfahren.

60 Schritt z (B-XXV \Rightarrow B-XXVI):

Die Oxidation des Alkohols B-XXV zum Keton (V in der Bedeutung von Sauerstoff) der allgemeinen Formel B-XXVI erfolgt nach den unter f) genannten Verfahren.

Schritt aa (B-XXV \Rightarrow B-XXVII):

Die unter Schritt t) eingeführte Schutzgruppe PG^9 wird nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren gespalten.

65 Schritt ab (B-XXVII \Rightarrow B-XXVIII):

Die Oxidation des primären Alkohols in B-XXVII zum Aldehyd B-XXVIII (R^{3a} in der Bedeutung von Wasserstoff) erfolgt nach den unter Schritt f) beschriebenen Verfahren.

Schritt ac (B-XXVIII \Rightarrow B-XXIX):

Die optionale Umsetzung des Aldehyds B-XXVIII zu Alkoholen der allgemeinen Formel B-XXIX unter Einführung eines Restes R^{3a} erfolgt nach den unter Schritt r) beschriebenen Verfahren.

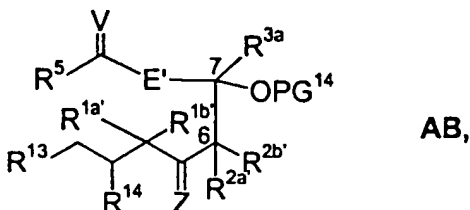
Schritt ad (B-XXIX \Rightarrow B-XXX):

Die Oxidation des Alkohols B-XXIX zur Carbonylverbindung der allgemeinen Formel B-XXX (W in der Bedeutung von Sauerstoff) erfolgt nach den unter x) bzw. f) genannten Verfahren.

Darstellung der Teilfragmente C

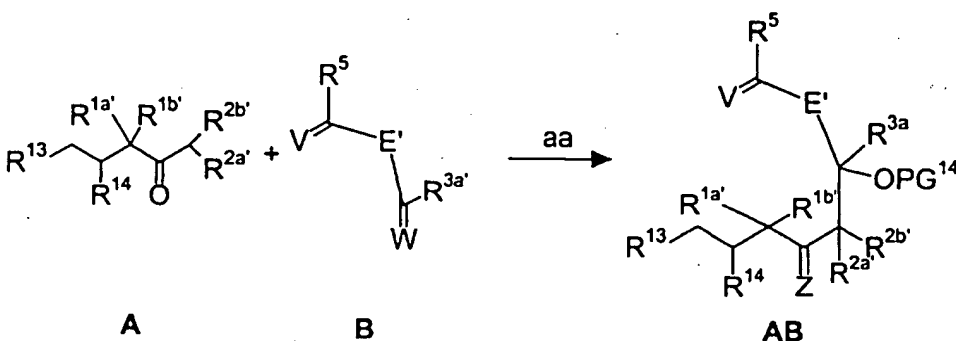
Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel C lassen sich wie in DE 197 51 200.3 beschrieben herstellen.

Darstellung der Teilfragmente ABC und deren Zyklisierung zu I:
Teilfragmente der allgemeinen Formel AB



worin $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^{3a} , R^5 , R^{13} , R^{14} , E' , V und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG^{14} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, werden aus den zuvor genannten Fragmenten A und B nach dem in Schema 2 gezeigten Verfahren erhalten.

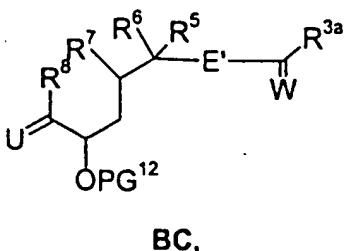
Schema 2



Schritt aa (A + B \Rightarrow AB):

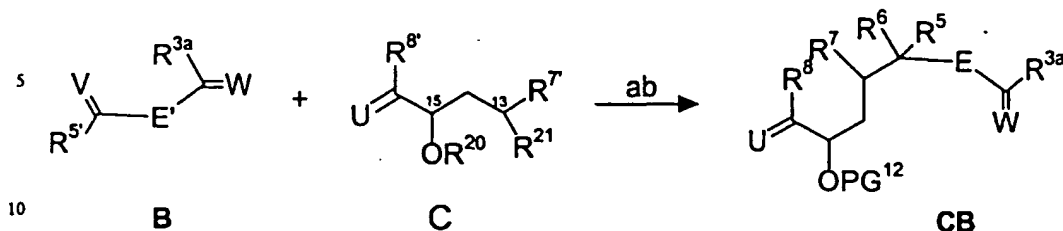
Die Verbindung B, worin W die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel A alkyliert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt.

Teilfragmente der allgemeinen Formel BC



worin R^{3a} , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , E' , U und W die bereits genannten Bedeutungen haben und PG^{12} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten B und C nach dem in Schema 3 gezeigten Verfahren erhalten.

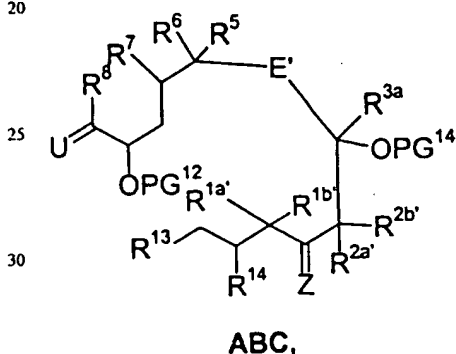
Schema 3



Schritt ab ($B + C \Rightarrow BC$):

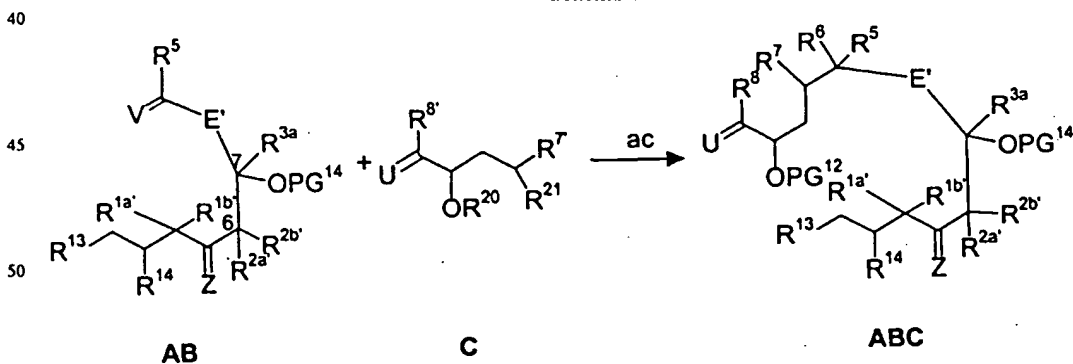
Die Verbindung C, in der R^{21} die Bedeutung eines Wittigsalzes hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird durch eine geeignete Base wie z. B. n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Kalium-tert. butanolat, Natrium- oder Lithium-hexamethyldisilazid deprotoniert und mit einer Verbindung B, worin V die Bedeutung von Sauerstoff und W die Bedeutung zweier Alkoxygruppen OR^{19} , einer C_2-C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR^{18} hat, umgesetzt.

Teilfragmente der allgemeinen Formel ABC ($AB + C$)



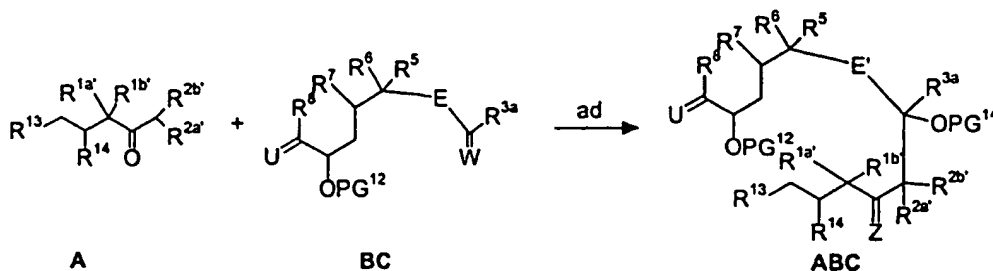
35 worin $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^{3a} , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{13} , R^{14} , E', U und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG^{14} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten AB und C nach dem in Schema 4 und Schema 5 gezeigten Verfahren erhalten.

Schema 4



55 Schritt ac ($AB + C \Rightarrow ABC$):

Die Verbindung C, in der R^{21} die Bedeutung eines Wittigsalzes hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird durch eine geeignete Base wie z. B. n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Kalium-tert. butanolat, Natrium- oder Lithium-hexamethyldisilazid deprotoniert und mit einer Verbindung AB, worin V die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat, umgesetzt.



Schritt ad ($A + BC \Rightarrow ABC$):

Die Verbindung BC, worin W die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carboxylgruppen geschützt sind, wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel A alkyliert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt.

Schritt ae ($ABC \Rightarrow I$):

Die Verbindungen ABC, in denen R^{13} eine Carbonsäure CO_2H und PG^{12} ein Wasserstoffatom darstellt, setzt man nach den, dem Fachmann bekannten Methoden für die Bildung großer Macrolide zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung eines Sauerstoffatoms besitzt, um. Bevorzugt wird die in "Reagents for Organic Synthesis, Vol. 16, p 353" beschriebene Methode unter Verwendung von 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid und geeigneten Basen wie z. B. Triethylamin, 4-Dimethylaminopyridin, Natriumhydrid.

Schritt af ($ABC \Rightarrow I$):

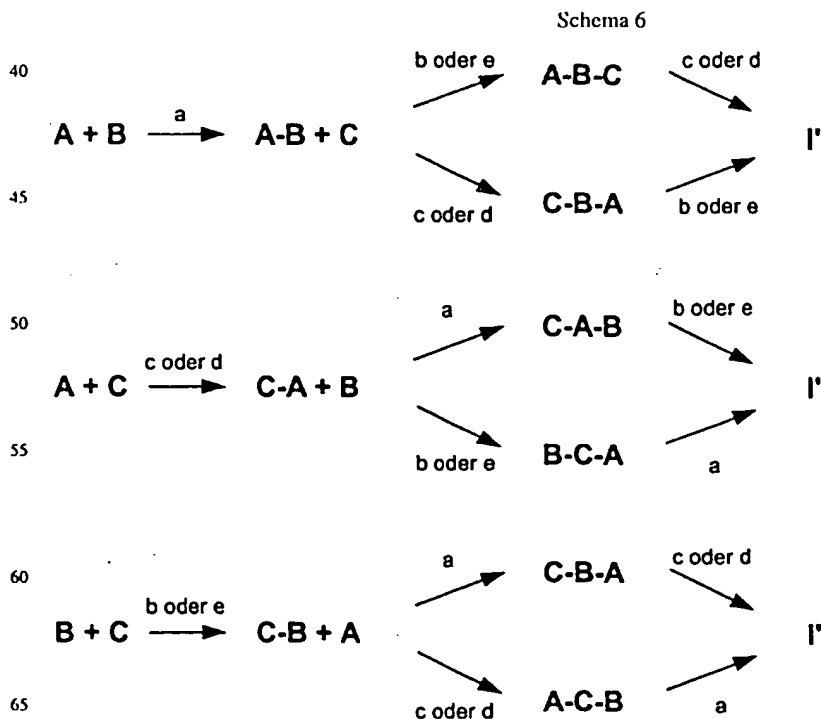
Die Verbindungen ABC, in denen R^{13} eine Gruppe CH_2OH und PG^{12} ein Wasserstoffatom darstellt, lassen sich vorzugsweise unter Verwendung von Triphenylphosphin und Azodiestern wie beispielsweise Azodicarbonsäurediethylester zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung zweier Wasserstoffatome hat, umsetzen.

Die Verbindungen ABC, in denen R^{13} eine Gruppe CH_2I oder CH_2OSO_2Alkyl oder CH_2OSO_2Aryl oder $CH_2OSO_2Aralkyl$ und PG^{12} ein Wasserstoffatom darstellt, lassen sich nach Deprotonierung mit geeigneten Basen wie beispielsweise Natriumhydrid, n-Butyllithium, 4-Dimethylaminopyridin, Hünig-Base, Alkylhexamethyldisilazanen zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung zweier Wasserstoffatome hat, zyklisieren.

Die flexible Funktionalisierung der beschriebenen Bausteine A, B und C gewährleistet auch eine von dem oben beschriebenen Verfahren abweichende Verknüpfungsreihenfolge, die zu den Bausteinen ABC führt. Diese Verfahren sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Verknüpfungsmöglichkeiten	Verknüpfungsmethoden a bis e	Voraussetzungen
5 $A + B \Rightarrow A-B$	a: Aldol (siehe Schema 2)	$Z = W = \text{Sauerstoff}$
10 $B + C \Rightarrow B-C$	b: Wittig (analog Schema 3)	$U = \text{Sauerstoff und } R^{21} = \text{Wittigsalz oder Phosphinoxid oder Phosphonat}$
15	e: McMurry	$U = V = \text{Sauerstoff}$
20 $A + C \Rightarrow A-C$	c: Veresterung (z. B. 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und 4-Dimethylaminopyridin)	$R^{13} = \text{CO}_2R^{13b} \text{ oder COHal und } R^{20} = \text{Wasserstoff}$
25	d: Veretherung (z. B. nach Mitsunobu)	$R^{13} = \text{CH}_2\text{OH und } R^{20} = \text{Wasserstoff oder SO}_2\text{-Alkyl oder SO}_2\text{-Aryl oder SO}_2\text{-Aralkyl}$
30		
35		

Nach diesen Verfahren lassen sich die Bausteine A, B und C, wie in Schema 6 angegeben, verknüpfen:



Freie Hydroxylgruppen in I, A, B, C, AB, BC, ABC können durch Veretherung oder Veresterung, freie Carbonylgruppen durch Ketalisierung, Enoletherbildung oder Reduktion weiter funktionell abgewandelt sein.

Die Erfindung betrifft alle Stereoisomeren dieser Verbindungen und auch deren Gemische.

Biologische Wirkungen und Anwendungsbereiche der neuen Derivate

Die neuen Verbindungen der Formel I sind wertvolle Pharmaka. Sie interagieren mit Tubulin, indem sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren und sind somit in der Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen. Dies betrifft vor allem schnell wachsende, neoplastische Zellen, deren Wachstum durch interzelluläre Regelmechanismen weitgehend unbeeinflusst ist. Wirkstoffe dieser Art sind prinzipiell geeignet zur Behandlung maligner Tumoren. Als Anwendungsbereich seien beispielsweise genannt die Therapie von Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-, Lungen-, Kopf und Nacken-Karzinomen, dem malignen Melanom, der akuten lymphozytären und myelocytären Leukämie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich aufgrund ihrer Eigenschaften prinzipiell zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen wie beispielsweise der Psoriasis oder der Arthritis. Zur Vermeidung unkontrollierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich prinzipiell in die hierfür verwendeten polymeren Materialien auf bzw. einbringen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit weiteren in der Tumorthherapie anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet werden.

Als Beispiele seien genannt die Kombination mit

- Platinkomplexen wie z. B. Cisplatin, Carboplatin,
- interkalierenden Substanzen z. B. aus der Klasse der Anthracycline wie z. B. Doxorubicin oder aus der Klasse der Antrapyrazole wie z. B. Cl-941,
- mit Tubulin interagierenden Substanzen z. B. aus der Klasse der Vinka-Alkaloide wie z. B. Vincristin, Vinblastin oder aus der Klasse der Taxane wie z. B. Taxol, Taxotere oder aus der Klasse der Makrolide wie z. B. Rhizoxin oder andere Verbindungen wie z. B. Colchicin, Combretastatin A-4, Discodermolide und seine Analoga,
- DNA Topoisomeraseinhibitoren wie z. B. Camptothecin, Etoposid, Topotecan, Teniposid,
- Folat- oder Pyrimidin-Antimetaboliten wie z. B. Lometrexol, Gemcitabin,
- DNA alkylierenden Verbindungen wie z. B. Adozelesin, Dystamycin A,
- Inhibitoren von Wachstumsfaktoren (z. B. von PDGF, EGF, TGF β , EGF) wie z. B. Somatostatin, Suramin, Bombesin-Antagonisten,
- Inhibitoren der Protein Tyrosin Kinase oder der Protein Kinasen A oder C wie z. B. Erbstatin, Genistein, Staurosporin, Ilmofofin, 8-Cl-cAMP,
- Antihormonen aus der Klasse der Antigestagene wie z. B. Mifepriston, Onapriston oder aus der Klasse der Antiöstrogene wie z. B. Tamoxifen oder aus der Klasse der Antiandrogene wie z. B. Cyproteronacetat,
- Metastasen inhibierenden Verbindungen z. B. aus der Klasse der Eicosanoide wie z. B. PGE₁, PGE₂, 6-Oxo-PGE₁ sowie deren stabiler Derivate (z. B. Iloprost, Cicaprost, Misoprostol).
- Inhibitoren onkogener RAS-Proteine, welche die mitotische Signafransduktion beeinflussen wie beispielsweise Inhibitoren der Farnesyl-Protein-Transferase,
- natürlichen oder künstlich erzeugten Antikörpern, die gegen Faktoren bzw. deren Rezeptoren, die das Tumorstadium fördern, gerichtet sind wie beispielsweise der erbB2-Antikörper.

Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel auf Basis der pharmazeutisch verträglichen, d. h. in den verwendeten Dosen nicht toxischen Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls zusammen mit den üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach an sich bekannten Methoden der Galenik zu pharmazeutischen Präparaten für die enterale, percutane, parenterale oder lokale Applikation verarbeitet werden. Sie können in Form von Tabletten, Dragees, Gelkapseln, Granulaten, Suppositorien, Implantaten, injizierbaren sterilen wässrigen oder öligen Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, Salben, Cremes und Gelen verabreicht werden.

Der oder die Wirkstoffe können dabei mit den in der Galenik üblichen Hilfsstoffen wie z. B. Gummiarabikum, Talk, Stärke, Mannit, Methylcellulose, Laktose, Tensiden wie Tweens oder Myrj, Magnesiumstearat, wässrigen oder nicht wässrigen Trägern, Paraffinderivaten, Netz-, Dispergier-, Emulgier-, Konservierungsmitteln und Aromastoffen zur Geschmackskorrektur (z. B. etherischen Ölen) gemischt werden.

Die Erfindung betrifft somit auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff zumindest eine erfindungsgemäße Verbindung enthalten. Eine Dosisseinheit enthält etwa 0,1–100 mg Wirkstoff(e). Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt beim Menschen bei etwa 0,1–1000 mg pro Tag.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung, ohne sie darauf einschränken zu wollen.

Beispiel 1

[2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-2,10,10,12,14-pentamethyl-5-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion

Beispiel 1a

1,3-Bis-(hydroxymethyl)-benzol

Die Lösung von 84,8 g (437 mmol) Isophthalsäuredimethylester in 840 ml wasserfreiem Toluol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon und unter Kühlung mit 1,6 l einer 1,2 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol. Man läßt auf 15°C erwärmen und 1,5 Stunden reagieren. Man kühlt erneut, versetzt vorsichtig mit 520 ml Iso-

propanol, 350 ml Wasser und rührt, bis ein körniger Niederschlag gebildet ist. Man filtriert, wäscht mehrfach mit Ethylacetat nach, trocknet die vereinigten Filtrate über Natriumsulfat und isoliert nach Filtration und Lösungsmittelabzug 45,8 g (331 mmol, 76%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4,62 (4H), 7,18–7,37 (4H) ppm.

5

Beispiel 1b

3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]methyl]-benzylalkohol

10 Zu einer Suspension von 33,5 g Natriumhydrid (60%-ig) in 1,67 l wasserfreiem Tetrahydrofuran tropft man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon die Lösung von 105 g (761 mmol) der nach Beispiel 1a dargestellten Verbindung in 760 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, rührt 45 Minuten nach, versetzt mit 218 ml tert.-Butyldiphenylchlorsilan und rührt 16 Stunden bei 23°C. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man
15 den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 155 g (412 mmol, 54%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 1c

3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]methyl]-benzaldehyd

Die Lösung von 185 g (492 mmol) der nach Beispiel 1b dargestellten Verbindung in 4,5 l Dichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 212 g Pyridiniumchlorochromat und rührt 2 Stunden. Man filtriert über Kieselgel, wäscht mit Dichlormethan nach und engt die vereinigten Filtrate ein. Isoliert werden 172 g (459 mmol, 93%)
25 der Titelverbindung als blassgelbes Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,12 (9H), 4,83 (2H), 7,33–7,55 (7H), 7,59–7,72 (5H), 7,76–7,85 (2H), 10,02 (1H) ppm.

Beispiel 1d

3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]methyl]-vinylbenzol

Die Suspension aus 246 g Methyltriphenylphosphoniumbromid in 2 l wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man bei 0°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 279 ml einer 2,5 M Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan. Nach 30 Minuten tropft man die Lösung von 172 g (459 mmol) der nach Beispiel 1c dargestellten Verbindung in 1,2 l Tetrahydrofuran zu, läßt auf 23°C erwärmen und noch 16 Stunden reagieren. Anschließend versetzt man mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, verdünnt mit Wasser und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte werden eingengt, der Rückstand in n-Hexan aufgenommen und nicht gelöste Anteile abfiltriert. Das Filtrat reinigt man durch Chromatographie an ca. 500 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 158 g (424 mmol, 92%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

40 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,11 (9H), 4,79 (2H), 5,24 (1H), 5,73 (1H), 6,72 (1H), 7,21–7,49 (10H), 7,65–7,76 (4H) ppm.

Beispiel 1e

3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]methyl]-1-(2-hydroxyethyl)-benzol

45 Die Lösung von 158 g (424 mmol) der nach Beispiel 1d dargestellten Verbindung in 2,1 l wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 23°C mit 848 ml einer 1 molaren Lösung von Boran in Tetrahydrofuran und läßt 2 Stunden reagieren. Anschließend versetzt man unter Eiskühlung mit 1,4 l einer 5%-igen Natronlauge sowie 649 ml einer 30%-igen Wasserstoffperoxidlösung und rührt weitere 30 Minuten. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser, gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 123 g (315 mmol, 74%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

50 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,10 (9H), 1,36 (1H), 2,87 (2H), 3,86 (2H), 4,78 (2H), 7,08–7,49 (10H), 7,70 (4H) ppm.

55

Beispiel 1f

3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]methyl]-phenylelessigsäure

60 Die Lösung von 146 g (373 mmol) der nach Beispiel 1e dargestellten Verbindung in 3 l Aceton kühlt man auf –30°C, versetzt mit 580 ml einer standardisierten, 8 N Chromschwefelsäurelösung und rührt 3 Stunden. Man gießt in ein Gemisch aus Wasser und Diethylether, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug isoliert man 117 g (289 mmol, 78%) der Titelverbindung als blass gelbes Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

65 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,10 (9H), 3,66 (2H), 4,78 (2H), 7,15–7,48 (10H), 7,70 (4H) ppm.

Beispiel 1g

3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]methyl]-phenylelessigsäurechlorid

Die Lösung von 108 g (266 mmol) der nach Beispiel 1f dargestellten Verbindung in 650 ml wasserfreiem Toluol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 45 ml Thionylchlorid und erhitzt 1 Stunde unter Rückfluß. Man engt ein und setzt die erhaltene Titelverbindung ohne Reinigung weiter um.

Beispiel 1h

(4S)-4-Isopropyl-3-[[3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]methyl]phenyl] acetyl]-2-oxazolidinon

Die Lösung von 36 g (4S)-4-Isopropyl-2-oxazolidinon in 340 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei -78°C mit 114 ml einer 2,5 M Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan. Nach 1 Stunde tropft man die Lösung von 112 g (max. 266 mmol) der nach Beispiel 1 g hergestellten Verbindung in 680 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zu. Man läßt innerhalb 1 Stunde auf -10°C erwärmen, versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, verdünnt mit Wasser und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte werden eingeeengt, der Rückstand in n-Hexan aufgenommen und nicht gelöste Anteile abfiltriert. Das Filtrat reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 60,5 g (NMR, 44%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,80 (3H), 0,89 (3H), 1,10 (9H), 2,37 (1 H), 4,17–4,49 (5H), 4,77 (2H), 7,18–7,49 (10H), 7,71 (4H) ppm.

Beispiel 11

(4*S*,2'*S*)-4-Isopropyl-3-[2-[3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]methyl]phenyl] oxopropyl]-2-oxazolidinon

148 ml einer 1 M Lösung von Natriumhexamethyldisilazan in Tetrahydrofuran kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -78°C , tropft die Lösung von 59 g (115 mmol) der nach Beispiel 1 h dargestellten Verbindung in 550 ml Tetrahydrofuran zu, versetzt nach 1 Stunde mit 37 ml Jodmethan und rührt noch 3 Stunden bei -70°C . Man gießt in eine gesättigte Ammoniumchloridlösung, verdünnt mit Wasser und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte werden eingengt, der Rückstand in n-Hexan aufgenommen und nicht gelöste Anteile abfiltriert. Das Filtrat reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 34,2 g (64,6 mmol, 56%) der Titelverbindung als farbloses Öl. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,91 (6H), 1,10 (9H), 1,51 (3H), 2,44 (1H), 4,04–4,19 (2H), 4,33 (1H), 4,77 (2H), 5,15 (1H), 7,20–7,48 (10H), 7,70 (4H) ppm.

Beispiel 1j

(2S)-2-[3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]methyl]phenyl]propionsäureethylester

Zu einer Lösung von 39,7 g (74,9 mmol) der nach Beispiel 1i hergestellten Verbindung in 335 ml Ethanol gibt man unter Argon 36 ml Titan(IV)ethylat und erhitzt unter Rückfluß für 16 Stunden. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat gereinigt. Isoliert werden 28,3 g (63,4 mmol, 85%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,11 (9H), 1,21 (3H), 1,49 (3H), 3,70 (1H), 4,142 (2H), 4,77 (2H), 7,14–7,48 (10H), 7,70 (4H) ppm.

Beispiel 1k

(2S)-2-[3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]methyl]phenyl]-1-propanol

[illegible]

In Analogie zu Beispiel 1a setzt man 28,3 g (63,3 mmol) der nach Beispiel 1j dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 25,1 g (62 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,10 (9H), 1,27 (3H), 1,31 (1H), 2,94 (1H), 3,70 (2H), 4,79 (2H), 7,09–7,49 (10H), 7,71 (4H) ppm.

Beispiel 11

(2S)-2-[3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]methyl]phenyl]-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-propan

Zu der Lösung von 25,1 g (62 mmol) der nach Beispiel 1k hergestellten Verbindung in 190 ml Dichlormethan gibt man unter Argon 17,9 ml Dihydropyran gefolgt von 315 mg p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat. Nach 15 Stunden wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug wird der erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensy-

stem aus n-Hexan und Ethylacetat gereinigt. Isoliert werden 26,9 g (55 mmol, 89%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,10 (9H), 1,32 (3H), 1,39–1,89 (6H), 3,04 (1H), 3,37–3,54 (2H), 3,60–3,91 (2H), 4,54 + 4,60 (1H), 4,78 (2H), 7,09–7,49 (10H), 7,71 (4H) ppm.

5

Beispiel 1m

(2S)-2-[3-[Hydroxymethyl]phenyl]-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-propan

Die Lösung von 26,9 g (55,1 mmol) der nach Beispiel 11 dargestellten Verbindung in 765 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 110 ml einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und rührt 1 Stunde bei 23°C. Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 12,45 g (49,7 mmol, 90%) der

15 Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,33 (3H), 1,39–1,93 (7H), 3,05 (1H), 3,36–3,54 (2H), 3,60–3,90 (2H), 4,53 + 4,60 (1H), 4,68 (2H), 7,14–7,34 (4H) ppm.

Beispiel 1n

20

(2S)-3-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-prop-2-yl]-benzaldehyd

Die Lösung von 8,67 ml Oxalylchlorid in 290 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf –70°C, versetzt mit 14,1 ml Dimethylsulfoxid, der Lösung von 12,45 g (49,7 mmol) der nach Beispiel 1 m dargestellten Verbindung in 290 ml wasserfreiem Dichlormethan und läßt innerhalb einer Stunde auf –20°C erwärmen. Anschließend versetzt man mit 47 ml Triethylamin und wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige noch mehrfach mit n-Hexan extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand setzt man ohne Reinigung weiter um.

30

Beispiel 1o

(2S,1'RS)-2-[3-[1-Hydroxyethyl]phenyl]-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-propan

Die Lösung des nach Beispiel 1n dargestellten Rohproduktes (max. 49,7 mmol) in 250 ml wasserfreiem Diethylether versetzt man bei 0°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon langsam mit 68 ml einer 1,5 M Lösung von Methyl-lithium in Diethylether und rührt noch 1 Stunde nach. Man gießt in eine gesättigte Ammoniumchloridlösung und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte werden eingeeengt, über Natriumsulfat getrocknet und der nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltene Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat gereinigt. Isoliert werden 7,68 g (29,1 mmol, 58%) der Titelver-

40

bindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,33 (3H), 1,41–1,90 (10H), 3,05 (1H), 3,36–3,55 (2H), 3,58–3,90 (2H), 4,54 + 4,60 (1H), 4,90 (1H), 7,12–7,34 (4H) ppm.

45

Beispiel 1p

(2S)-2-[3-[Acetylphenyl]-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-propan

Die Lösung von 7,62 g (29 mmol) eines Gemisches der nach Beispiel 10 dargestellten Verbindungen in 400 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man mit Molekularsieb (4A, ca. 2g), 6,0 g N-Methylmorpholino-N-oxid, 563 mg Tetrapropylammoniumperchlorat und rührt 16 Stunden bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. Man engt ein und reinigt das erhaltene Rohprodukt durch Chromatographie an ca. 800 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 6,77 g (25,8 mmol, 89%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,35 (3H), 1,40–1,88 (6H), 2,61 (3H), 3,12 (1H), 3,35–3,53 (2H), 3,53–3,92 (2H), 4,53 + 4,60 (1H), 7,40 (1H), 7,48 (1H), 7,81 (1H), 7,88 (1H) ppm.

55

Beispiel 1q

11E,3S,5E/2,6(S))-4-[3-[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyloxy]-2-methyl-6-[3-[1-methyl-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]ethyl]phenyl]hepta-1,5-dienyl]-2-methylthiazol

60

Die Suspension von 5,31 g (6,45 mmol) (5E,3S)-3-[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyloxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-yl]-triphenylphosphoniumiodid in 25 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man bei 0°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 4,2 ml einer 1 M Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan und läßt auf 23°C erwärmen. Zu der roten Lösung tropft man langsam die Lösung von 1,13 g (4,31 mmol) der nach Beispiel 1p dargestellten Verbindung in 25 ml Tetrahydrofuran, läßt 1,5 Stunden rühren, gießt auf gesättigte Ammoniumchloridlösung und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat

65

werden 1,49 g (2,22 mmol, 52%) der Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,99–1,12 (9H), 1,20–1,33 (3H), 1,33–2,09 (12H), 2,14–2,55 (2H), 2,70 (3H), 2,98 (1H), 3,30–3,52 (2H), 3,57–3,89 (2H), 4,08433 (2H), 4,52 + 4,58 (1H), 5,31 + 5,59 (1H), 6,23 + 6,31 (1H), 6,75 + 6,79 (1H), 6,85–7,44 (10H), 7,54–7,75 (4H) ppm.

Beispiel 1r

[1E,3S,5E/Z,6(S)]-4-[3-Hydroxy-2-methyl-6-[3-[1-methyl-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]ethyl]phenyl]hepta-1,5-dienyl]-2-methylthiazol

In Analogie zu Beispiel 1m setzt man 2,58 g (3,79 mmol) der nach Beispiel 1q dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,28 g (2,90 mmol, 76%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,28–1,38 (3H), 1,40–1,88 (6H), 1,88–2,13 (6H), 2,33 (1H), 2,58 (1H), 2,71 (3H), 3,02 (1H), 3,34–4,02 (5H), 4,17 + 4,31 (1H), 4,53 + 4,59 (1H), 5,51 + 5,80 (1H), 6,52 + 6,61 (1H), 6,92 + 6,97 (1H), 7,00–7,18 (2H), 7,20–7,31 (2H) ppm.

Beispiel 1s

[1E,3S,5E/Z,6(S)]-4-[3-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-2-methyl-6-[3-[1-methyl-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]ethyl]phenyl]hepta-1,5-dienyl]-2-methylthiazol

Zu einer Lösung von 1,28 g (2,90 mmol) der nach Beispiel 1r dargestellten Substanz und 300 mg 1H-Imidazol in 30 ml N,N-Dimethylformamid werden 646 mg tert-Butyldimethylsilylchlorid addiert. Man läßt 15 Stunden bei 23°C nachrühren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf eiskalte gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 1,50 g (2,70 mmol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,02–0,14 (6H), 0,83–0,99 (9H), 1,28–1,38 (3H), 1,39–1,85 (6H), 1,85–2,11 (6H), 2,11–2,60 (2H), 2,72 (3H), 3,03 (1H), 3,36–3,55 (2H), 3,59–3,90 (2H), 4,12 + 4,27 (1H), 4,55 + 4,60 (1H), 5,49 + 5,80 (1H), 6,46 + 6,52 (1H), 6,90 + 6,94 (1H), 7,00–7,31 (4H) ppm.

Beispiel 1t

[1E,3S,5E/Z,6(S)]-4-[3-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-2-methyl-6-[3-[1-methyl-2-hydroxyethyl]phenyl]hepta-1,5-dienyl]-2-methylthiazol

Die Lösung von 1,50 g (2,70 mmol) der nach Beispiel 1s dargestellten Verbindung in 50 ml wasserfreiem Ethanol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 514 mg p-Toluolsulfonsäure Monohydrat und rührt 8 Stunden bei 23°C. Nach Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,07 g (2,27 mmol, 84%) der Titelverbindung als farbloses Öl. Eine analytische Probe wird in das E- bzw. Z-Isomere chromatographisch aufgetrennt.

¹H-NMR (CDCl₃) des E-Isomeren: δ = 0,03 (3H), 0,09 (3H), 0,92 (9H), 1,28 (3H), 1,62 (1H), 2,04 (6H), 2,38–2,60 (2H), 2,72 (3H), 2,93 (1H), 3,71 (2H), 4,27 (1H), 3,78 (1H), 6,52 (1H), 6,94 (1H), 7,09 (1H), 7,19–7,32 (3H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) des Z-Isomeren: δ = 0,02 (3H), 0,07 (3H), 0,91 (9H), 1,30 (3H), 1,87 (3H), 2,03 (3H), 2,12–2,39 (3H), 2,71 (3H), 2,95 (1H), 3,6–3,78 (2H), 4,15 (1H), 5,51 (1H), 6,48 (1H), 6,91 (1H), 7,03–7,17 (3H), 7,27 (1H) ppm.

Beispiel 1u

[1E,3S,5E/Z,6(S)]-4-[3-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-2-methyl-6-[3-[1-methyl-2-oxo-ethyl]phenyl]hepta-1,5-dienyl]-2-methylthiazol

In Analogie zu Beispiel 1n setzt man 1,07 g (2,27 mmol) der nach Beispiel 1t dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,04 g (2,21 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 1v

[3S,6R,7S,8S,(1E/Z,4S,5E)]-1,3-Bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-8-[3-[4-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-1,5-dimethyl-6-(2-methylthiazol-4-yl)hexa-1,5-dienyl]phenyl]-7-hydroxy-4,4,6-trimethylnonan-5-on (A) und [3S,6S,7R,8S,(1E/Z,4S,5E)]-1,3-Bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-8-[3-[4-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-1,5-dimethyl-6-(2-methylthiazol-4-yl)hexa-1,5-dienyl]phenyl]-7-hydroxy-4,4,6-trimethylnonan-5-on (B)

Die Lösung von 0,35 ml Diisopropylamin in 11 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -30°C, versetzt mit 1,04 ml einer 2,4 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan und rührt noch 15 Minuten. Bei -78°C tropft man die Lösung von 1,04 g (2,21 mmol) der nach Beispiel 1u dargestellten Verbindung in 11 ml Tetrahydrofuran zu und läßt 1 Stunde reagieren. Anschließend versetzt man mit der Lösung von 964 mg (2,43 mmol) (3S)-1,3-Bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4,4-dimethyl-heptan-5-on in 11 ml Tetrahydrofuran und gießt nach 45 Minuten in gesättigte Ammoniumchloridlösung. Man verdünnt mit Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natrium-

sulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat werden neben Ausgangsmaterial 1,27 g (1,46 mmol, 66%) der Titelverbindung A sowie 207 mg (237 μ mol, 11%) der Titelverbindung B erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = -0,15-0,14 (18H), 0,73-1,06 (33H), 1,06-1,68 (8H), 1,82-2,10 (6H), 2,10-2,58 (2H), 2,66-2,83 (5H), 3,45-3,78 (4H), 4,12 + 4,25 (1H), 5,49 + 5,78 (1H), 6,44 + 6,51 (1H), 6,90 + 6,93 (1H), 6,98-7,30 (4H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = -0,12-0,10 (18H), 0,73-0,98 (33H), 1,03 (3H), 1,22-1,47 (5H), 1,87 (3H), 2,00 (3H), 2,10-2,37 (2H), 2,62-2,82 (2H), 2,71 (3H), 3,47-3,74 (4H), 3,88 (1H), 4,12 (1H), 5,49 (1H), 6,43 (1H), 6,89 (1H), 6,96-7,10 (3H), 7,27 (1 H) ppm.

Beispiel 1w

[3S,6R,7S,8S,(1E/Z,4S,5E)]-1,3,7-Tris[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-8-[3-[4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-1,5-dimethyl-6-(2-methylthiazol-4-yl)hexa-1,5-dienyl]phenyl]-4,4,6-trimethylnonan-5-on

Die Lösung von 978 mg (1,12 mmol) der nach Beispiel 1v dargestellten Verbindung A in 25 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -78°C, versetzt mit 2,8 ml 2,6-Lutidin, 4 ml Trifluormethansulfonsäure-tert.butyldimethylsilylester und rührt 16 Stunden. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat isoliert man 834 mg (845 μ mol, 76%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,01-0,10 (24H), 0,80-1,18 (45H), 1,28 (3H), 1,44-1,63 (3H), 1,83-2,10 (6H), 2,10-2,60 (2H), 2,71 (3H), 3,08-3,41 (1 H), 3,50-3,72 (2H), 3,90 (1H), 4,02-4,28 (2H), 5,48 + 5,77 (1H), 6,44 + 6,52 (1H), 6,87-6,94 (1H), 6,99-7,30 (4H) ppm.

Beispiel 1x

[3S,6R,7S,8S,(1E/Z,4S,5E)]-3,7-Bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-8-[3-[4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-1,5-dimethyl-6-(2-methylthiazol-4-yl)hexa-1,5-dienyl]phenyl]-1-hydroxy-4,4,6-trimethylnonan-5-on

Die Lösung von 834 mg (845 μ mol) der nach Beispiel 1w dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus 9 ml Dichlormethan und 9 ml Methanol versetzt man bei 0°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 196 mg Campher-10-sulfonsäure, läßt auf 23°C erwärmen und rührt noch 3 Stunden. Man versetzt mit Triethylamin, gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat isoliert man 603 mg (691 μ mol, 82%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 1y

[3S,6R,7S,8S,(1E/Z,4S,5E)]-3,7-Bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-8-[3-[4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-1,5-dimethyl-6-(2-methylthiazol-4-yl)hexa-1,5-dienyl]phenyl]-1-oxo-4,4,6-trimethylnonan-5-on

In Analogie zu Beispiel 1n setzt man 603 mg (691 μ mol) der nach Beispiel 1x dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 653 mg (max. 691 μ mol) der Titelverbindung als blassgelbes Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 1z

[3S,6R,7S,8S,(1E/Z,4S,5E)]-3,7-Bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-8-[3-[4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-1,5-dimethyl-6-(2-methylthiazol-4-yl)hexa-1,5-dienyl]phenyl]-4,4,6-trimethyl-5-oxononansäure (A) und [3S,6R,7S,8S,(1E/Z,4S,5E)]-3,7-Bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-8-[3-[4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-1,5-dimethyl-6-(2-methylthiazol-4-yl)hexa-1,5-dienyl]phenyl]-4,4,6-trimethyl-5-oxononansäure (B)

In Analogie zu Beispiel 1f setzt man 653 mg (max. 691 μ mol) der nach Beispiel 1y dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 237 mg (267 μ mol, 39%) der Titelverbindung A sowie 188 mg (212 μ mol, 31%) der Titelverbindung B neben 18 mg weiterer Isomere jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = -0,75 (3H), -0,25 (3H), 0,00-0,11 (12H), 0,76-0,90 (27H), 1,03 (3H), 1,12 (3H), 1,22 (3H), 1,29 (3H), 1,86 (3H), 1,99 (3H), 2,16 (2H), 2,36 (1H), 2,46 (1H), 2,66 (1H), 2,71 (3H), 3,18 (1H), 4,15 (1H), 4,22 (1H), 4,53 (1H), 5,49 (1H), 6,61 (1H), 6,89 (1H), 6,98 (1H), 7,03 (1H), 7,09 (1H), 7,21 (1 H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = -0,12-0,12 (18H), 0,80-1,01 (27H), 1,03 (3H), 1,05 (3H), 1,16 (3H), 1,28 (3H), 2,02 (6H), 2,19-2,76 (5H), 2,71 (3H), 3,11 (1H), 4,11 (1H), 4,27 (1H), 4,37 (1H), 5,77 (1H), 6,59 (1H), 6,94 (1H), 6,99-7,30 (4H) ppm.

Beispiel 1aa

[3S,6R,7S,81,(1Z,4S,5E)]-3,7-Bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-8-[3-[4-hydroxy-1,5-dimethyl-6-(2-methylthiazol-4-yl)hexa-1,5-dienyl]phenyl]-4,4,6-trimethyl-5-oxononansäure

In Analogie zu Beispiel 1 m setzt man 237 mg (267 µmol) der nach Beispiel 1z dargestellten Verbindung A um und setzt das nach Aufarbeitung isolierte Rohprodukt ohne Reinigung weiter um.

Beispiel 1ab

[2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-2,10,10,12,14-pentamethyl-5-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion

Die Lösung von 223 mg (max. 267 µmol) der nach Beispiel 1aa dargestellten Verbindung in 2,5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 229 µl Triethylamin, 209 µl 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und rührt 20 Minuten. Man verdünnt mit 30 ml Toluol, tropft innerhalb 3,5 Stunden zu einer Lösung aus 339 mg 4-Dimethylaminopyridin in 110 ml Toluol und rührt 30 Minuten bei 23°C. Man engt ein, nimmt in wenig Dichlormethan auf und reinigt durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 128 mg (169 µmol, 64%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01-0,09 (12H), 0,80 (3H), 0,85 (9H), 0,90 (3H), 0,96 (9H), 1,08 (3H), 1,29 (3H), 2,05 (3H), 2,11 (3H), 2,28-2,57 (4H), 2,72 (3H), 2,90 (1H), 3,08 (1H), 3,95 (1H), 4,29 (1H), 5,00 (1H), 5,38 (1H), 6,53 (1H), 7,00 (1H), 7,08-7,32 (4H) ppm.

Beispiel 1

[2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-2,10,10,12,14-pentamethyl-5-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion

Die Lösung von 19 mg (25 µmol) der nach Beispiel 1ab dargestellten Verbindung in 2 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon portionsweise mit insgesamt 800 µl eines Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplexes und rührt 4 Stunden bei 23°C. Man läßt 16 Stunden bei 0°C stehen, gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat isoliert man 9 mg (17 µmol, 68%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,05 (3H), 1,10 (3H), 1,16 (3H), 1,39 (3H), 2,03 (3H), 2,07 (3H), 2,26-2,39 (3H), 2,67-2,93 (3H), 2,70 (3H), 3,01 (1H), 3,73 (1H), 3,93 (1H), 3,98 (1H), 5,22 (1H), 5,48 (1H), 6,47 (1H), 6,97 (1H), 7,01-7,10 (3H), 7,28 (1H) ppm.

Beispiel 2

(2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S)-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jicosa-1(20),16,18-trien-8;12-dion (A) und [2S,4R,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jicosa-1(20),16,18-trien-8;12-dion (B)

Zu einer Lösung von 9 mg (17 µmol) der nach Beispiel 1 hergestellten Titelverbindung in 0,5 ml Acetonitril gibt man bei 0°C unter Argon 99 µl einer 0,1037 molaren EDTA-diNatrium-Salzlösung und 163 µl 1,1,1-Trifluoracetone. Dann wird eine Mischung aus 22,6 mg Oxon und 11,3 mg Natriumhydrogencarbonat zugegeben und für 2,5 Stunden bei 0°C gerührt. Anschließend versetzt man mit Natriumthiosulfat-Lösung und extrahiert mehrfach mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingengt. Man reinigt durch präparative Dünnschichtchromatographie mit Hexan/Essigester. Man erhält 3,8 mg (7 nmol, 41%) der Titelverbindung A und 0,5 mg (0,9 µmol, 5%) der 5 Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 1,01 (3H), 1,11 (3H), 1,23 (3H), 1,39 (3H), 1,61 (1H), 1,70 (3H), 2,02 (3H), 2,17 (1H), 2,24 (1H), 2,31 (1H), 2,69 (3H), 2,74 (1H), 2,89 (1H), 3,16 (1H), 3,42 (1H), 3,80 (1H), 3,93 (2H), 5,25 (1H), 6,45 (1H), 6,95 (1H), 7,10 (1H), 7,19 (1H), 7,25 (1H), 7,30 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 1,02 (3H), 1,11 (3H), 1,18 (3H), 1,40 (3H), 1,99 (1H), 2,03 (3H), 2,11 (3H), 2,30 (1H), 2,41 (1H), 2,57 (1H), 2,72 (3H), 2,79-2,93 (2H), 3,10 (1H), 3,69 (1H), 3,94 (1H), 4,07-4,17 (2H), 5,43 (1H), 6,60 (1H), 7,02 (1H), 7,04-7,12 (2H), 7,22-7,31 (2H) ppm.

Beispiel 3

[2E,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-2,10,10,12,14-pentamethyl-5-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion

Beispiel 3a

[3S,6R,7S,8,1-(1E,4S,5E)]-3,7-Bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-8-[3-[4-hydroxy-1,5-dimethyl-6-(2-methylthiazol-4-yl)hexa-1,5-dienyl]phenyl]-4,4,6-trimethyl-5-oxononansäure

In Analogie zu Beispiel 1 m setzt man 188 mg (212 µmol) der nach Beispiel 1z dargestellten Verbindung B um und isoliert nach Aufarbeitung 164 mg (max. 212 µmol) der Titelverbindung als Rohprodukt, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 3b

[2E,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-2,10,10,12,14-pentamethyl-5-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion

In Analogie zu Beispiel 1ab setzt man 177 mg (max. 212 µmol) der nach Beispiel 3a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 54 mg (72 µmol, 34%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,03 (3H), 0,00 (3H), 0,01 (3H), 0,13 (3H), 0,84 (12H), 0,95 (9H), 0,99 (3H), 1,03 (3H), 1,30 (3H), 2,09 (3H), 2,18 (3H), 2,47 (1H), 2,62 (1H), 2,71 (2H), 2,75 (3H), 2,83 (1H), 4,10 (1H), 4,39 (1H), 5,43 (1H), 5,98 (1H), 6,62 (1H), 7,00 (1H), 7,07 (1H), 7,13-7,31 (3H) ppm.

Beispiel 3

[2E,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-2,10,10,12,14-pentamethyl-5-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion

In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 54 mg (72 µmol) der nach Beispiel 3b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 24 mg (46 µmol, 64%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,91 (3H), 0,98 (3H), 1,00 (3H), 1,41 (3H), 2,07(3H), 2,14 (3H), 2,28 (1H), 2,48 (1H), 2,60-2,83 (5H), 2,72 (3H), 3,67 (1H), 3,87 (1H), 3,92 (1H), 5,68 (1H), 5,73 (1H), 6,61 (1H), 6,99-7,08 (3H), 7,16-7,31 (2H) ppm.

Beispiel 4

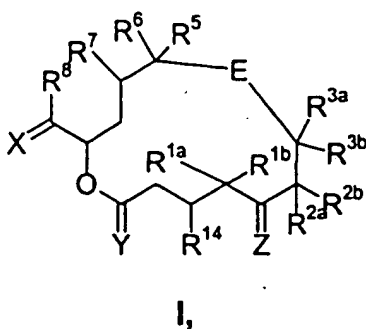
[2S,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]eicosa-1 (20),16,18-trien-8,12-dion

In Analogie zu Beispiel 2 setzt man 24 mg (46 µmol) der nach Beispiel 3 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 13 mg (24 µmol, 54%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,98 (6H), 1,03 (3H), 1,32 (3H), 1,68 (3H), 1,85 (1H), 2,12 (3H), 2,30 (1H), 2,43 (1H), 2,53 (1H), 2,67 2,80 (2H), 2,71 (3H), 2,85 (1H), 3,10 (1H), 3,79 (1H), 3,96 (1H), 4,08 (1H), 5,63 (1H), 6,59 (1H), 6,99 (1H), 7,01-7,09 (2H), 7,19-7,30 (2H) ppm.

Patentansprüche

1. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,

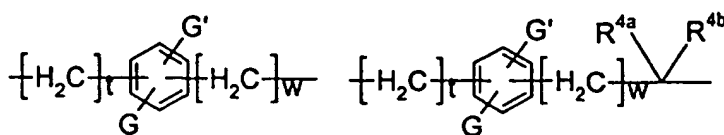


worin

R^{1a}, R^{1b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe mit m = 1, 2, 3, 4 oder 5, eine -(CH₂)-O-(CH₂)-Gruppe,

R^{2a}, R^{2b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_n-Gruppe mit n = 2, 3, 4 oder 5,

E eine Gruppe



t 0, 1 oder 2,

w 0, 1 oder 2,

G, G' gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, -CN, R²⁴, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen, OR²⁴, CO₂R²⁴, N₃, NO₂, NR^{24a}R^{24b},

R^{24a}, R^{24b} gleich oder verschieden sind und R²⁴ oder gemeinsam eine -(CH₂)_e-Gruppe mit e = 4, 5 oder 6,

R²⁴ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,

R^{3a} Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,

R¹⁴ Wasserstoff, OR^{14a}, Hal,

R^{3b} OPG¹⁴ oder

R^{3b}, R^{4a} gemeinsam eine Bindung,

R^{4a}, R^{4b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,

R⁵ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, (CH₂)_s-A

wobei s für 1, 2, 3 oder 4,

A für OR²² oder Hal,

R²² für Wasserstoff oder PG⁴ stehen,

R⁶, R⁷ je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R⁸ Wasserstoff, Fluor, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, die alle substituiert sein können,

X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR²³, eine C₂-C₁₀-Alkyl-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR⁹ oder eine Gruppierung CR¹⁰R¹¹,

wobei

R²³ für einen C₁-C₂₀-Alkylrest,

R⁹ für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG³,

R¹⁰, R¹¹ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C₁-C₂₀-Alkyl-, Aryl-, C₇-C₂₀-Aralkylrest oder R¹⁰

und R¹¹ zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring stehen,

Y ein Sauerstoffatom oder zwei Wasserstoffatome,

Z ein Sauerstoffatom oder H/OR¹²,

wobei

R¹² Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG² ist,

bedeuten.

2. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin Y, Z, R¹⁴, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b} und E alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B.

3. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, E, R⁵, R⁶ und R⁷ alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B.

4. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R⁶, R⁷, R⁸, E und X alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B.

5. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin Y, Z, R¹⁴, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, E, R⁵, R⁶ und R⁷ alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B.

6. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin Y, Z, R¹⁴, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R⁶, R⁷, R⁸, E und X alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B.

7. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, E, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und X alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B.

8. Verbindungen der allgemeinen Formel 1, nämlich

[2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-2,10,10,12,14-pentamethyl-5-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion

(2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S)-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion

[2S,4R,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion

[2E,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-2,10,10,12,14-pentamethyl-5-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion

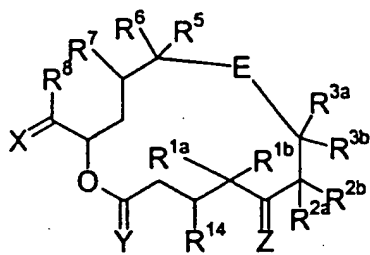
[2S,4R,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion

[2R,4R,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion

[2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-12-ethyl-2,10,10,14-tetramethyl-5-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-

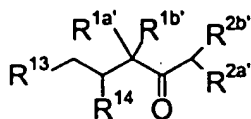
yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion
 [2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-2,12,14-trimethyl-10,10-trimethylen-5-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion
 [2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-2,10,10,12,14-pentamethyl-5-[1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion
 [2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-2,10,10,12,14-pentamethyl-5-[2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion
 [2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-12-ethyl-2,14-dimethyl-10,10-trimethylen-5-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion
 [2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-2,12,14-trimethyl-10,10-trimethylen-5-[1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion
 [2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-12-ethyl-2,10,10,14-tetramethyl-5-[1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion
 [2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-2,12,14-trimethyl-10,10-trimethylen-5-[2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion
 [2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-2,10,10,12,14-pentamethyl-5-[2-(2-pyridyl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion
 [2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-12-ethyl-2,10,10,14-tetramethyl-5-[(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion
 [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-13-ethyl-2,11,11,15-tetramethyl-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
 [2R,4S,6S(E),1S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,13,15-trimethyl-11,11-trimethylen-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
 [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
 [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
 [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
 [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-13-ethyl-2,11,11,15-tetramethyl-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
 [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,13,15-trimethyl-11,11-trimethylen-6-[1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
 [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-13-ethyl-2,11,11,15-tetramethyl-6-[1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
 [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,13,15-trimethyl-11,11-trimethylen-6-[2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
 [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[2-(2-pyridyl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
 [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-13-ethyl-2,11,11,15-tetramethyl-6-[2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
 [2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-13-ethyl-2,11,11,15-tetramethyl-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
 [2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,13,15-trimethyl-11,11-trimethylen-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
 [2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
 [2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
 [2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-13-ethyl-2,15-dimethyl-11,11-trimethylen-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
 [2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,13,15-trimethyl-11,11-trimethylen-6-[1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
 [2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-13-ethyl-2,11,11,15-tetramethyl-6-[1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
 [2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,13,15-trimethyl-11,11-trimethylen-6-[2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
 [2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[2-(2-pyridyl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
 [2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-13-ethyl-2,11,11,15-tetramethyl-6-[2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0^{2,4}]jicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion

9. Verfahren zur Herstellung der Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1



I,

worin die Substituenten die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, daß ein Fragment der allgemeinen Formel A



A,

worin

$R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$ und $R^{2b'}$ die bereits für R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} und R^{2b} genannten Bedeutungen haben und

R^{13} $\text{CH}_2\text{OR}^{13a}$, $\text{CH}_2\text{-Hal}$, CHIO , $\text{CO}_2\text{R}^{13b}$, COHal ,

R^{14} Wasserstoff, OR^{14a} , Hal , $\text{OSO}_2\text{R}^{14b}$,

R^{13a} , R^{14a} Wasserstoff, $\text{SO}_2\text{-Alkyl}$, $\text{SO}_2\text{-Aryl}$, $\text{SO}_2\text{-Aralkyl}$ oder gemeinsam eine $-(\text{CH}_2)_o\text{-Gruppe}$ oder gemeinsam eine $\text{CR}^{15a}\text{R}^{15b}\text{-Gruppe}$,

R^{13b} , R^{14b} Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_{20}\text{-Alkyl}$, Aryl , $\text{C}_1\text{-C}_{20}\text{-Aralkyl}$,

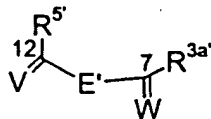
R^{15a} , R^{15b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkyl}$, Aryl , $\text{C}_7\text{-C}_{20}\text{-Aralkyl}$, oder gemeinsam eine $-(\text{CH}_2)_q\text{-Gruppe}$, Hal Halogen,

o 2 bis 4,

q 3 bis 6,

einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische bedeuten sowie freie Hydroxylgruppen in R^{13} und R^{14} verethert oder verestert, freie Carbonylgruppen in A und R^{13} ketalisiert, in einen Enolether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen in A in deren Salze mit Basen überführt sein können,

mit einem Fragment der allgemeinen Formel B



B

worin

E' , $R^{3a'}$ und R^5 die bereits für E , R^{3a} und R^5 genannten Bedeutungen haben,

und

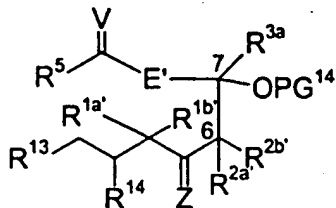
V ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{17} , eine $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-Alkyl}\alpha,\omega\text{-dioxýgruppe}$, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR^{16} ,

W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{19} , eine $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-Alkyl}\alpha,\omega\text{-dioxýgruppe}$, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR^{18} ,

R^{16} , R^{18} unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^1

R^{17} , R^{19} unabhängig voneinander $\text{C}_1\text{-C}_{20}\text{-Alkyl}$, bedeuten,

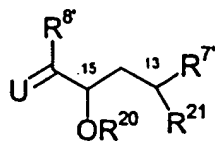
zu einem Teilfragment der allgemeinen Formel AB



AB,

worin $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, $R^{3a'}$, R^5 , R^{13} , R^{14} , E' , V und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG^{14} ein

Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt,
umgesetzt und dieses Teilfragment AB mit einem Fragment der allgemeinen Formel C



C

worin

R^8 die bereits in der allgemeinen Formel I für R^8 genannte Bedeutung hat und

R^7 ein Wasserstoffatom,

R^{20} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG^2

R^{21} eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG^3 , ein Phosphoniumhalogenidrest $PPh_3^+Hal^-$ (Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), ein Phosphonatrest $P(O)(OQ)_2$ (Q = C_1 - C_{10} -Alkyl oder Phenyl) oder ein Phosphinoxidrest $P(O)Ph_2$ (Ph = Phenyl),

U ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{23} , eine C_2 - C_{10} -Alkyl- α,ω -dioxycygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR^9 oder eine Gruppierung $CR^{10}R^{11}$,

wobei

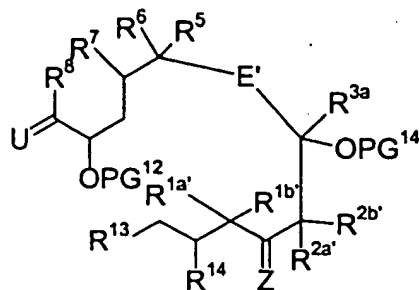
R^{23} für einen C_1 - C_{20} -Alkylrest,

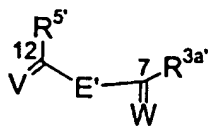
R^9 für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^3 ,

R^{10} , R^{11} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C_1 - C_{20} -Alkyl-, Aryl-, C_7 - C_{20} -Aralkylrest oder R^{10} und R^{11} zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring stehen,

bedeuten,

zu einem Teilfragment der allgemeinen Formel ABC



**B**

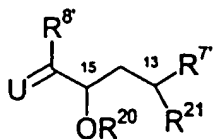
worin

E', R^{3a'} und R^{5'} die bereits für E, R^{3a} und R⁵ genannten Bedeutungen haben,

und

V ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR¹⁷, eine C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR¹⁶,W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR¹⁹, eine C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR¹⁸,R¹⁶, R¹⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG¹R¹⁷, R¹⁹ unabhängig voneinander C₁-C₂₀-Alkyl, bedeuten,

mit einem Fragment der allgemeinen Formel C

**C**

worin

R^{8'} die bereits in der allgemeinen Formel I für R⁸ genannte Bedeutung hat undR^{7'} ein Wasserstoffatom,R²⁰ ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG²R²¹ eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG³, ein Phosphoniumhalogenidrest PPh₃⁺Hal⁻ (Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), ein Phosphonatrest P(O)(OQ)₂ (Q = C₁-C₁₀-Alkyl oder Phenyl) oder ein Phosphinoxidrest P(O)Ph₂ (Ph = Phenyl),U ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR²³, eine C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR⁹ oder eine Gruppierung CR¹⁰R¹¹,

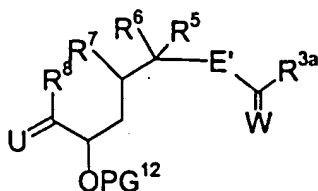
wobei

R²³ für einen C₁-C₂₀-Alkylrest,R⁹ für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG³,R¹⁰, R¹¹ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C₁-C₂₀-Alkyl-, Aryl-, C₇-C₂₀-Aralkylrest oder R¹⁰und R¹¹ zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen

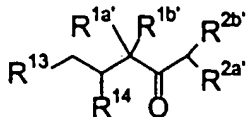
Ring stehen,

bedeuten,

zu einem Teilfragment der allgemeinen Formel BC

**BC,**worin R^{3a}, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, E', U und W die bereits genannten Bedeutungen haben und PG¹² ein Wasserstoffatom

oder eine Schutzgruppe PG darstellt, mit einem Fragment der allgemeinen Formel A

**A,**

worin

R^{1a'}, R^{1b'}, R^{2a'} und R^{2b'} die bereits für R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} und R^{2b} genannten Bedeutungen haben undR¹³ CH₂OR^{13a}, CH₂-Hal, CHO, CO₂R^{13b}, COHal,

R^{14} Wasserstoff, OR^{14a} , Hal, OSO_2R^{14b} ,

R^{13a} , R^{14a} Wasserstoff, SO_2 -Alkyl, SO_2 -Aryl, SO_2 -Aralkyl oder gemeinsam eine $-(CH_2)_6$ -Gruppe oder gemeinsam eine $CR^{15a}R^{15b}$ -Gruppe,

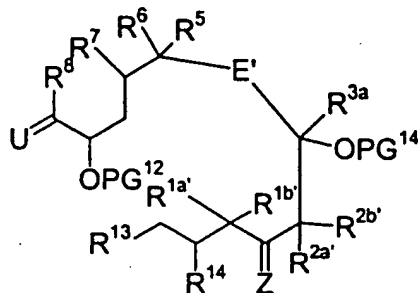
R^{13b} , R^{14b} Wasserstoff, C_1 - C_{20} -Alkyl, Aryl, C_1 - C_{20} -Aralkyl,

R^{15a} , R^{15b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, oder gemeinsam eine $-(CH_2)_q$ -Gruppe, Hal Halogen,

o 2 bis 4,

q 3 bis 6,

einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische bedeuten sowie freie Hydroxylgruppen in R^{13} und R^{14} verethert oder verestert, freie Carbonylgruppen in A und R^{13} ketalisiert, in einen Enolether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen in A in deren Salze mit Basen überführt sein können, zu einem Teilfragment der allgemeinen Formel ABC



ABC,

worin $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^{3a} , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{13} , R^{14} , E' , U und Z die bereits genannten Bedeutungen haben, und PG^{14} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, umgesetzt und dieses Teilfragment der allgemeinen Formel ABC zu einem Epothilon-Derivat der allgemeinen Formel I cyclisiert wird.

11. Pharmazeutische Präparate enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

12. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.